



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 141 996

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 141 996 (44) 04.06.80 Int. Cl.³ A 61 K 37/24
A 61 K 37/02
(21) WP A 61 K / 211 139 (22) 21.02.79

(71) siehe (72)

(72) Wolf, Ingrid, Dr., DD; Schneider, Anita, DD; Tschauschew,
Peter, Dr., BG

(73) siehe (72)

(74) Gisela Woelke, VEB Berlin-Chemie, BfN, 1199 Berlin,
Glienicker Weg 125-127

(54) Verfahren zur Herstellung von lyophilisierten
LHRH-Präparationen

(57) Das Verfahren zur Herstellung von lyophilisierten LHRH-Präparationen ermöglicht die Bereitstellung eines auch bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum stabilen Präparates mit synthetischem LHRH. Die erfindungsgemäß hergestellten Präparationen finden vorrangig in der Veterinärmedizin zur Ovulationssynchronisation Anwendung. Durch die Reduzierung des Wassergehaltes der Präparationen unter 5% und die Verwendung von Vehikel- und Puffersubstanzen zur Einstellung eines optimalen pH-Bereiches wird diese Stabilität erreicht.

BEST AVAILABLE COPY

5 Seiten



(688) A9 141/79-79 5.

SEP 2880

211 139 -1-

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von lyophilisierten LHPH-Präparaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von auch unter extremen klimatischen Bedingungen haltbaren parenteral applizierbaren Präparationen des luteinisierenden Hormon freisetzenden Hormons LHRH.

LHRH findet als Brunstsynchronisationsmittel in der Veterinärmedizin sowie u.a. als Mittel bei Fertilitätsstörungen in der Humanmedizin Anwendung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bei dem klinisch verwendeten LHRH handelt es sich um ein im Hypothalamus gebildetes Releasing Hormon, dessen Struktur und Synthese im Jahre 1971 gelang. Dieses Hormon, das für die Ausschüttung des luteinisierenden Hormons im Hypophysenvorderlappen verantwortlich ist, stellt chemisch ein Dekapeptid mit der allgemeinen Formel

$\text{Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2$

dar.

Verwendung findet dieses Peptid sowie seine Analoga und Salze in der Human- und Veterinärmedizin. Es bewirkt bei Hypothalamusinsuffizienz oder bei hypothalamisch-hypophysären Störungen

BEST AVAILABLE COPY

die Ausschüttung des luteinisierenden Hormons und des follikelstimulierenden Hormons und kann damit beim weiblichen Organismus zur Herbeiführung von Steuerung einer Ovulation verwendet werden.

Die bisherigen Präparationen des LHRH stellen parenteral applizierbare Lösungen oder nasal applizierbare Zubereitungen dar. Bei ersteren ist wegen der Instabilität von Peptidwirkstoffen in wässriger Lösung nur eine begrenzte Haltbarkeit und Verwendbarkeit vorhanden. Bei der nasalen Applikationsform ist die therapeutische Dosis im Vergleich zur parenteralen Applikation wesentlich höher. Außerdem sind auch hier Nebenreaktionen mit den vorgeschlagenen Fettgrundlagen möglich, die zu einem Abbau des Dekapeptides führen können.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, eine LHRH-Präparation herzustellen, welche über einen längeren Zeitraum stabil ist und den Anforderungen an ein parenteral applizierbares Präparat entspricht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Qualität und Haltbarkeit parenteral applizierbarer LHRH-Präparationen zu verbessern und eine Aufbewahrung der Ampullen auch unter extremen klimatischen Bedingungen ohne Wirkungsverlust zu gewährleisten.

Es wurde nun gefunden, daß man ein über einen längeren Zeitraum ohne Qualitätsverlust haltbares LHRH-Präparat erhält, wenn man der wässrigen Lösung des LHRH, welche zusätzlich noch Vehikelsubstanzen wie Manitol, Alanin, Aminoessigsäure enthalten kann, vor der Lyophilisierung eine als Puffersubstanz geeignete Verbindung zusetzt und damit den pH-Bereich auf 3,5 bis 6,5 einstellt. Als Puffersubstanz eignen sich beispielsweise Zitronensäure, Essigsäure und ähnliche Verbindungen. Das Lyophilisat mit einem Restwassergehalt von maximal 5 % gewährleistet eine Haltbarkeit von mindestens 3 Jahren.

Ausführungsbeispiele

1. 4,5 g LHRH werden in 900 ml Wasser zu Injektion gelöst und mit 2 g Zitronensäure und 20 g Manitol versetzt. Nach dem Auffüllen mit Wasser zur Injektion auf 1 000 ml wird durch Zugabe von 1 n Natronlauge ein pH-Bereich von 3,5 - 4,5 eingestellt.

Nach der Sterilfiltration über Zellulose-Asbest-Filter bzw. Membranfilter wird die Lösung in einem Volumen von 1 ml in als Mehrdosenbehälter dienende Rollrandflaschen gefüllt. Die Lösung wird lyophilisiert und, mit Gummischeiben verschlossen verkappt.

2. 4,5 g LHRH werden in 900 ml Wasser zur Injektion gelöst und mit einer 0,02 m Weinsäurepufferlösung und 20 g Alanin versetzt. Nach dem Auffüllen auf 1 000 ml wird mit 1 n NaOH ein pH-Bereich von 3,5 - 5,5 eingestellt.

Anschließend wird entsprechend Beispiel 1 weiter verfahren.

3. 4,5 g LHRH werden in 900 ml Wasser zur Injektion gelöst und mit einer 0,02 m Essigsäurepufferlösung und 20 g Aminoessigsäure versetzt. Nach Auffüllen auf 1 000 ml wird mit 1 n NaOH ein pH-Bereich von 3,5 - 6,5 eingestellt.

Weitere Aufarbeitung siehe Beispiel 1.

4. 4,5 g LHRH werden in 900 ml Wasser zur Injektion gelöst und mit einer 0,02 m Phosphorsäurepufferlösung und 20 g Laktose versetzt. Nach dem Auffüllen auf 1 000 ml wird mit 1 n NaOH ein pH-Bereich von 3,5 - 5,5 eingestellt.

Weitere Aufarbeitung siehe Beispiel 1.